

Bőrbetegségek immunpatogenezisének és genetikájának vizsgálata

Immunpathogenesis and genetics of skin diseases

SZÉLL MÁRTA DR.^{1,3}, SZABÓ KORNÉLIA DR.¹, CSOMA ZSANETT DR.²,
MANCZINGER MÁTÉ DR.^{1,2}, NAGY NIKOLETTA DR.^{2,3}, VERÉB ZOLTÁN DR.²,
BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.^{1,2}, KEMÉNY LAJOS DR.^{1,2}

Magyar Tudományos Akadémia, Szegedi Tudományegyetem, Dermatológiai Kutatócsoport,
Szeged¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai
Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged²

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai
Központ, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged³

ÖSSZEFOGLALÁS

A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán több évtizede folyik kísérletes bőrgyógyászati kutatás, melynek során számos betegség patogenezisének megismerésében, és új terápiás eljárások kifejlesztésében vettünk részt. Prof. Dr. Dobozy Attila támogatásával klinikánk olyan tudományos műhellyé vált, ami eredményei révén hazai és nemzetközi viszonylatban is jelentős elismertségre tett szert az elmúlt években. Ennek a munkának az egyik fontos állomása az MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport megalapítása, ahol a klinikusok kutatókkal együttműködve vesznek részt a kijelölt célok megvalósításában. Az elmúlt évtizedekben a kutatás, oktatás, betegellátás egységének megteremtésével a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán egy szilárd alapokon álló szakmai műhely alakulhatott ki.

Kulcsszavak:
sejt-, molekuláris biológiai
– genetikai és genomikai vizsgálatok

SUMMARY

Experimental dermatological research has been carried out for several decades at the Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged, where our main focus is to uncover the pathogenesis of selected skin diseases and to develop new therapeutic methods to treat them. During these years, with the support of Prof. Dr. Attila Dobozy, our Department has gained a considerable national and international recognition. As a result, one of the most important milestones and also the recognition of this work was the establishment of the MTA-SZTE Dermatology Research Group, where clinicians collaborate with researchers to achieve our goals. During these years we have successfully established a collaboration among the three major tasks of our Department: research, education and patient care, and this synergy resulted in a solid foundation for a professional work.

Key words:
cell and molecular biological
– genetic and genomic investigations

A Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján a hetvenes években indult a kísérletes bőrgyógyászati tevékenység. Ebben az időszakban ez nem pusztán magyar, de európai viszonylatban is úttörő vállalkozásnak számított, hiszen nem sok olyan intézmény létezett ekkoriban, ahol a betegellátás, és a jövő orvos generációjának képzése mellett kísérletes kutatási tevékenységet is folytattak egyazon intézmény falain belül. A cél összetett volt. Egyrészt a betegellátás során felmerülő kérdésekre és problémákra

célzott, tudományos igényességgel elkészített válaszokat szertünk volna adni, melynek során az egyes betegségek pontos okát, illetve az alkalmazott terápiás eljárások hatásmechanizmusát is meghatároztuk. Ebben a munkában iskola-teremtő szerepe volt Prof. Dr. Dobozy Attilának, aki munkatársaival mindezek alapját megteremtette. Tevékenysége eredményeképpen a Szegedi Bőrklinika olyan tudományos műhellyé vált, ami hazai és nemzetközi viszonylatban is jelentős elismertségre tett szert az elmúlt években.

Levelező szerző: Kemény Lajos dr.
e-mail: kemeny.lajos@med.u-szeged.hu

A keratinociták immunfunkcióinak, valamint a kután mikrobiom és a hámsejtek kölcsönhatásának vizsgálata

A 80-as években indultak azok a vizsgálatok, melyek felvetették, hogy hámsejtjeink nem pusztán passzív elhatároló funkciót látnak el bőrünkben, hanem képesek a külső környezetben található veszélyforrások felismerésére, és ellenük aktív védőfolyamatok indítására is. Ekkoriban a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján működő kutatólaboratóriumban a *Dobozy Attila*, *Csató Miklós*, *Simon Miklós* és *Hunyadi János* nevével fémjelzett munkacsoport először írta le azt, hogy a keratinociták önállóan is képesek egyes patogén mikroorganizmusok, például a *Candida albicans* humánpatogén gomba elpusztítására (1–5).

A 2000-es évek elején az induló Dermatológiai Kutatócsoportban ezeket a vizsgálatokat különféle mikrobiális eredetű anyagok (lipopoliszacharid – LPS, peptidoglikán – PGN) hatásának vizsgálatára is kiterjesztettük. Részletesen elemeztük az általuk kiváltott veleszületett immun- és gyulladási folyamatokat keratinocitákban és szebocitákban (6,8). Megmutattuk, hogy hasonló folyamatokat a bőr természetes mikroflórájának tagjai, többek között a *Cutibacterium acnes* baktérium (*C. acnes*, korábbi nevén *Propionibacterium acnes*, *P. acnes*) is indít (8), amely opportunistá patogénként mikrobiális diszbiózis eredményeképpen szerepet játszhat az acne kialakulásában is (9).

Az elmúlt években kimutattuk, hogy a különböző filogenetikai csoportokba tartozó *C. acnes* törzsek eltérő növekedési sajátosságokat mutatnak, és különböző mértékben képesek a keratinocitákra ható molekulák, többek között az anaerob fermentációs folyamatokból származó rövid szénláncú zsírsavak (short chain fatty acid – SCFA), például propionsav, valamint citotoxikus hatást kifejtő lipázok, szekretált pórusképző toxinok (pl. CAMP faktor) termelésére (10). Munkánk során azt is igazoltuk, hogy a *C. acnes* baktérium autofág folyamatokat is indít keratinocitákban (11). Eredményeink szerint a *C. acnes* baktérium az epidermisz barrier állapotát is befolyásolhatja. Kis dózisban elősegíti a stabil barrier kialakulását és fenntartását, fokozott növekedése hatására azonban a barrier állapota romlik (12). Negatív szabályozó molekulákat (TNIP1, TNFAIP3) is azonosítottunk, melyek a *C. acnes* kiváltotta immunaktiváció kontrollálásában vehetnek részt. A TNIP1 molekula esetében igazoltuk, hogy az acne terápiájában használt retinoidok ezen molekula szintjének szabályozásával, a veleszületett immunfolyamatok közvetlen gátlása révén is kifejtik hatásukat (13). A bemutatott eredmények jelentősen hozzájárultak a bőrsejtek és a kután mikrobiom közötti összetett kapcsolatrendszer egyes elemeinek megismeréséhez.

A pikkelysömör patogenezisének vizsgálata

A Dermatológiai Kutatócsoport indulásával kaptak nagy hangsúlyt a pikkelysömör betegség patogenezisének megis-

merésére irányuló kutatásaink. Ezek alapjául az a korábbi megfigyelés szolgált, hogy a betegek tünetmentes bőrből származó keratinociták fokozott növekedést mutattak a pikkelysömörös aktivált T-sejtek felülűszójával történő kezelésre, míg az egészséges donorokból származó sejtek esetében ez a jelenség nem volt megfigyelhető (14). A fokozott sejtproliferáció kialakításában a D ciklineknek központi szerepét igazoltuk (15,16).

Megközelítésünk, melynek során a betegek makroszóposan egészségesnek tűnő, tünetmentes bőrét vizsgáltuk eltért a kutatások akkori trendjétől, az elmúlt évek sikerei azonban igazolták a gondolatmenetünk helyességét. A nem léziós bőr sajátosságainak vizsgálatára a magyarországi kísérletes dermatológiai kutatások történetében az elsők között alkalmaztunk nagyskálájú genomikai vizsgálatokat (differential display, cDNS microarray, proteomikai vizsgálatok) (17–19).

Az egyik azonosított molekula egy nem kódoló RNS-nek bizonyult, ami különböző stresszhatásokra fokozott expressziót mutatott, ezért a PRINS (Psoriasis-susceptibility Related RNA gene Induced by Stress) nevet adtuk neki (20). Az elmúlt években sok adatot szereztünk a pikkelysömör patogenezisében betöltött szerepéről. PRINS csendesített sejtekben nagyskálájú cDNS microarray vizsgálatokkal interakciós partnereit azonosítottuk (G1P3, nucleophosmin), melyek a sejtek programozott sejthalál (apoptotikus), osztódási és differenciációs folyamataiban vesznek részt (21,22). Újabb vizsgálataink szerint a PRINS RNS immunaktiváció során különféle gyulladási molekulák, többek között az IL-6, IL-23 CCL5 szintjét közvetlenül is szabályozza szekvencia specifikus fizikai kölcsönhatás által (23).

A pikkelysömör patogenezisé során specifikus multi-protein komplexek, úgynevezett inflammaszómák aktivációja is bekövetkezik, mely folyamatok szabályozásában az általunk azonosított CARD18 molekula játszik központi szerepet (24).

Egy másik, a korai nagyskálájú génextpressziós vizsgálatokban azonosított gén a fibronectin (FN) EDA motívumot (EDA+) hordozó úgynevezett onkofötális formája volt, mely fokozott expressziót mutatott a pikkelysömörös tünetmentes mintákban az egészséges epidermisszel összehasonlítva. Kísérleteinkkel igazoltuk, hogy az érett EDA és az EDA+ FN aránya összefügg a keratinocita proliferációs/differenciációs folyamatok szabályozásával (17). Funkcionális cDNS microarray vizsgálataink végül több olyan gént is azonosítottak (PPIG, LUC7L3, SFRS18), melyek a sejtekben zajló mRNS érési folyamatok résztvevői (25,26).

A pikkelysömörös tünetmentes bőrben a dermo-epidermális határ (dermo-epidermal junction, DEJ) területén számos gén és fehérje termékük expressziója változik az egészséges bőrhöz viszonyítva (FN, EDA+ FN, $\alpha 5\beta 1$ integrin). Az eltérő szabályozás hátterében a STAT1 transzkripciós faktor aktivációjának eltéréseit igazoltuk (27).

A legújabb proteomikai vizsgálatainkban az egészséges, a pikkelysömörös tünetmentes, és a tünetes bőr fehérje készletét hasonlítottuk össze (19). Számos olyan fehérjét azonosítottunk, melyek kifejeződése eltér a tünetmentes bőrben,

és szerepüket tekintve az extracelluláris mátrix (ECM) kialakításában fontosak (28).

Immuninformatikai kutatások: új megközelítés immunmediált betegségek vizsgálatára

Klinikánkon 2012-ben indult az Immuninformatikai kutatócsoport. Mélyre ható bioinformatikai vizsgálataink a pikelysömör kialakulásában részvevő különböző mechanizmusok vizsgálatával kezdődtek. Online elérhető adatbázisok adatait felhasználva sejten belüli hálózatokat modelleztünk, és sikerült több olyan fehérjét azonosítanunk, amelyek fontos szerepet játszanak a betegség kialakulásában, és általunk kifejlesztett algoritmus alkalmazásával potenciálisan hatékony gyógyszereket tudtunk azonosítani (29,30).

A humán leukocita antigén (HLA) molekulákat kódoló gének bioinformatikai vizsgálatával kimutattuk, hogy bizonyos HLA variánsok a többinél sokkal több, eltérő epitópot képesek megkötni (31). Ezek olyan területeken terjedtek el, ahol sok eltérő kórokozó faj található, így az ott élők immunrendszere képessé válik a környezetben található mikrobák hatékony felismerésére és elpusztítására (32).

Az ezredforduló környékén elterjedő nagyskálájú expressziós, szekvenálásos és genomi vizsgálatok eredményeképpen néhány év alatt olyan mennyiségű adat halmozódott fel, ami új kihívások elé állította az élettudományok területén dolgozó kutatókat. Az Immuninformatikai munkacsoport megalakulásával intézményünk falain belül is megteremtődött a lehetősége annak, hogy kísérletes bőrgyógyászati kutatásainkat modern, bioinformatikai vizsgálatokkal egészítsük ki.

Őssejt kutatások: új megközelítés immunmediált betegségek kutatására és a regeneratív medicinában

Az utóbbi évtized egyik legintenzívebben kutatott tudományterülete az őssejt biológia. Ezek olyan pluripotens sejtek, amelyek képesek más sejtekké, szövetekké differenciálódni. A felnőtt szervezetben kiemelt szerepük van a szervezet homeosztázisában, a szövetek és a szervek regenerációjában. Az emberi szervezetben az őssejtek számának csökkenése, vagy valamilyen funkciójuk elvesztése betegségek kialakulását eredményezheti. A felnőtt szervezetben: a hematopoietikus és a mesenchymális őssejtek (MSC) található meg. Az MSC-k jelentős differenciálódási potenciállal, és speciális immunszuppresszív sajátosságokkal rendelkeznek, és szinte minden szövetünkben megtalálhatóak. Legnagyobb mennyiségben azonban a zsírszövetből izolálhatóak. A 2018-ban alakuló Regeneratív Medicina és Celluláris Farmakológiai Kutató Laboratórium vizsgálatainak középpontjában a MSC szövetregenerációs képességének és immunológiai tulajdonságainak a vizsgálata áll ép, és kóros körülmények között, különös tekintettel a sebgyógyulásra és a neovaszkularizációs folyamatokra, illetve ezeket a sejteket kívánjuk felhasználni mesterséges szövetek létrehozására is.

Munkánk során több szöveti eredetű őssejt esetében kimutattuk, hogy sebzés, gyulladás és patogén infekció esetén a MSC a sejtadhézióban fontos sejtfelszíni molekulákat megváltoztatják (ICAM-1, $\alpha 5$ -integrin), a sebeket aktív migrációval zárják, nagy mennyiségű IL-6 és IL-8 citokineket szekretálnak, ugyanakkor az epithel és más sejtekre jellemző gyulladáshoz (TNF α , IL-1 α stb.) citokinek nem jelennek meg (33–35).

Molekuláris genetikai kutatások: genodermatózisok vizsgálata

A kutatások ezen irányvonala 2010-től indult az MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoporton belül. Ezen kutatások bázisát az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Gyermekbőrgyógyászati Szakrendelése jelenti, amely regionális központként működik. A munkacsoportunk fő tudományos érdeklődési területe az újszülöttkori bőrgyógyászati betegségek prevalenciájának és patogenezisének vizsgálata, köztük kiemelt hangsúlyt kap a genodermatózisok kutatása az SZTE Orvosi Genetikai Intézetének közreműködésével. A veleszületett hólyagos betegségekben és elszarusodási zavarokban szenvedő újszülöttek gondozását, klinikai és genetikai diagnosztizálást, családfakutatását, emellett számos egyéb genodermatózis szűrését végezzük (36–41).

A genodermatózisok többségének ugyan specifikus, a mindennapi bőrgyógyászati gyakorlatban elérhető oki terápiája még nincs, de a pontos klinikai besoroláshoz és a genotípus-fenotípus korrelációs vizsgálatokhoz elengedhetetlen a pontos genetikai eltérés beazonosítása (42,43). Kutatásaink számos genodermatózist foglalnak magukba, ezek közül az egyik kiemelt irányvonal, a Brooke-Spiegler szindróma (BSS), egy autoszómális domináns öröklődésű, a bőrfüggelék tumorainak – cylindromák, trichoepitheliomák és/vagy spiradenomák – előfordulásával járó ritka, monogénes bőrbetegség (43). A BSS szindróma hátterében egy deubiquitináz enzim kódoló gén, a cylindromatosis (CYLD) gén mutációi állnak, melyek azonban emellett további két monogénes bőrbetegség, a familiáris cylindromatosis (FC), és a multiplex familiáris trichoepitheliomatosis 1-es típusának (MFT1) kialakulásáért is felelnek. A három kórkép esetében azonban igazolódott, hogy ezek nem önálló entitások, hanem ugyanazon kórkép eltérő súlyosságú variánsai (43).

Az örökletes betegségek genetikai identifikálása kiemelt jelentőségű napjainkban: a betegségek pontos klinikai klasszifikációja mellett érdemi információt kapunk a kórkép prognózisáról, lefolyásáról, patomechanizmusáról és a későbbiekben új kezelési eljárások fejlesztéséhez is jelentősen hozzájárulhat.

Összefoglalás

A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán több évtizede folyik klinikai, és klinikailag orientált alapkutatói tevékenység, mellyel jelentősen hozzájárul

tunk az itt kutatott betegségek kiváltó okainak és patogenezisének, valamint az alkalmazott kezelési módszerek pontos hatásmechanizmusának megértéséhez. Az elmúlt évtizedekben a kutatás, oktatás, betegellátás egységének megteremtésével a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán egy szilárd alapokon álló szakmai műhely alakulhatott ki.

Köszönetnyilvánítás

A cikk elkészülését a GINOP-2.3.2-15-2016-00015 pályázat, Dr. Szabó Kornéliát az MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíja, valamint az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-18-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja támogatta.

IRODALOM

- Csató M., Bozóky B., Hunyadi J. és mtsai.: Candida albicans phagocytosis by separated human epidermal cells. Arch Dermatol Res. (1986) 279, 136–139.
- Csato M., Kenderessy A. S., Dobozy A.: Enhancement of Candida albicans killing activity of separated human epidermal cells by ultraviolet radiation. Br J Dermatol. (1987) 116, 469–475.
- Csato M., Kenderessy A. S., Dobozy A.: Enhancement of Candida albicans killing activity of separated human epidermal cells by alpha-melanocyte stimulating hormone. Br J Dermatol. (1989) 121, 145–147.
- Csato M., Kenderessy A. S., Judák R. és mtsai.: Inflammatory mediators are involved in the Candida albicans killing activity of human epidermal cells. Arch Dermatol Res. (1990) 282, 348–350.
- Szolnoky G., Bata-Csörgő Z., Kenderessy A. S. és mtsai.: A mannose-binding receptor is expressed on human keratinocytes and mediates killing of Candida albicans. J Invest Dermatol. (2001) 117, 205–213.
- Pivarcsi A., Bodai L., Réthi B. és mtsai.: Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. Int Immunol. (2003) 15, 721–730.
- Nagy I., Pivarcsi A., Kis K. és mtsai.: Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. Microbes Infect. (2006) 8(8), 2195–2205.
- Nagy I., Pivarcsi A., Koreck A. és mtsai.: Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human β -defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. J Invest Dermatol. (2005) 124, 931–938.
- Szabó K., Erdei L., Bolla B. S. és mtsai.: Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota. Br J Dermatol. (2017) 176, 344–351.
- Tax G., Urbán E., Palotás Z. és mtsai.: Propionic Acid Produced by Propionibacterium acnes Strains Contributes to Their Pathogenicity. Acta Derm Venereol. (2016) 96, 43–49.
- Megyeri K., Orosz L., Bolla S. és mtsai.: Propionibacterium acnes induces autophagy in keratinocytes: involvement of multiple mechanisms. J Invest Dermatol. (2017) 138(4), 750–759.
- Bolla B. S., Erdei L., Tax G. és mtsai.: Propionibacterium acnes regulate the properties of the keratinocyte barrier by modulating the expression of tight junction proteins. J Invest Dermatol. (2017) 137, 214.
- Erdei L., Bolla B. S., Bozó R. és mtsai.: TNIP1 Regulates Cutibacterium acnes-Induced Innate Immune Functions in Epidermal Keratinocytes. Front Immunol. (2018) 9, 2155.
- Bata-Csörgő Z., Hammerberg C., Voorhees J. J. és mtsai.: Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. J Clin Invest. (1995) 95, 317–327.
- Belső N., Széll M., Pivarcsi A. és mtsai.: Differential expression of D-type cyclins in HaCaT keratinocytes and in psoriasis. J Invest Dermatol. (2008) 128, 634–642.
- Belső N., Gubán B., Manczinger M. és mtsai.: Differential role of D cyclins in the regulation of cell cycle by influencing Ki67 expression in HaCaT cells. Exp Cell Res. (2019) 374, 290–303.
- Széll M., Bata-Csörgő Z., Koreck A. és mtsai.: Proliferating Keratinocytes Are Putative Sources of the Psoriasis Susceptibility-Related EDA+(Extra Domain A of Fibronectin) Oncofetal Fibronectin. J Invest Dermatol. (2004) 123, 537–546.
- Szabó K., Bata-Csörgő Z., Dallos A. és mtsai.: Regulatory Networks Contributing to Psoriasis Susceptibility. Acta Derm Venereol. (2014) 94, 380–385.
- Szél E., Bozó R., Hunyadi-Gulyás É. és mtsai.: A proteomic screen for alteration in psoriasis. J Invest Dermatol. (2015) 135, 60.
- Sonkoly E., Bata-Csörgő Z., Pivarcsi A. és mtsai.: Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related non-coding RNA gene, PRINS. J Biol Chem. (2005) 280(25), 24159–24167.
- Szegedi K., Sonkoly E., Nagy N. és mtsai.: The anti-apoptotic protein G1P3 is overexpressed in psoriasis and regulated by the non-coding RNA, PRINS. Exp Dermatol. (2010) 19, 269–278.
- Szegedi K., Göblös A., Bacsá S. és mtsai.: Expression and Functional Studies on the Noncoding RNA, PRINS. Int J Mol Sci. (2012) 14, 205–225.
- Danis J., Göblös A., Bata-Csörgő Z. és mtsai.: Prins non-coding rna regulates nucleic acid-induced innate immune responses of human Keratinocytes. Front Immunol. (2017) 8, 1053.
- Göblös A., Danis J., Vas K. és mtsai.: Keratinocytes express functional CARD18, a negative regulator of inflammasome activation, and its altered expression in psoriasis may contribute to disease pathogenesis. Mol Immunol. (2016) 73, 10–18.
- Szlavicz E., Szabo K., Groma G. és mtsai.: Splicing factors differentially expressed in psoriasis alter mRNA maturation of disease-associated EDA+ fibronectin. Mol Cell Biochem. (2017) 436, 189–199.
- Szlavicz E., Olah P., Szabo K. és mtsai.: Analysis of psoriasis-relevant gene expression and exon usage alterations after silencing of SR-rich splicing regulators. Exp Dermatol. (2018) 27, 656–662.
- Gubán B., Vas K., Balog Z. és mtsai.: Abnormal regulation of fibronectin production by fibroblasts in psoriasis. Br J Dermatol. (2016) 174, 533–541.
- Bozó R., Szél E., Bata-Csörgő Z. és mtsai.: Megváltozott porc oligomer mátrix fehérje expresszió pikkelysömörben. Bőrgyógy Vener Szle. (2017) 93, 263–264.
- Manczinger M., Kemény L.: Novel factors in the pathogenesis of psoriasis and potential drug candidates are found with systems biology approach. PLoS One. (2013) 8(11), 80751.
- Manczinger M., Bodnár V., Papp B. T. és mtsai.: Drug Repurposing by Simulating Flow Through Protein–Protein Interaction Networks. Clin Pharmacol Ther. (2018) 103(3), 511–520.
- Manczinger M., Kemény L.: Peptide presentation by HLA-DQ molecules is associated with the development of immune tolerance. PeerJ. (2018) 6, e5118.
- Manczinger M., Boross G., Kemény L. és mtsai.: Pathogen diversity drives the evolution of generalist MHC-II alleles in human populations. PLoS Biol. (2019) 17, 3000131.
- Veréb Z., Váncsa A., Pilling M. és mtsai.: Immunological Properties of Synovial Fluid-Derived Mesenchymal Stem Cell-Like Cells in Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. (2015) 74, 908.2–908.
- Gubán B., Varga J., Facskó A. és mtsai.: Immunological properties of adipose tissue derived mesenchymal stem cells. J Invest Dermatol. (2016) 136, S230.
- Veréb Z., Póliska S., Albert R. és mtsai.: Role of Human Corneal Stroma-Derived Mesenchymal-Like Stem Cells in Corneal Immunity and Wound Healing. Sci Rep. (2016) 6, 26227.
- Fábos B., Farkas K., Tóth L. és mtsai.: Delineating the genetic heterogeneity of OCA in Hungarian patients. Eur J Med Res. (2017) 22(1), 20.
- Csoma Z. R., Tóth-Molnár E., Doró P. és mtsai.: Magától gyógyuló kollodium bébi Self-healing collodium baby. Bőrgyógy Vener Szle. (2015) 91, 113–116.
- Csoma Z., Meszes A., Kemény L. és mtsai.: Epidermolysis bullo-

- sa simplex diagnosztizálása és kezelése újszülött osztályon. *Gyermekgyógyászat*. (2014) 65, 269–274.
39. Nagy N., Vályi P., Csoma Z. és mtsai.: CTSC and Papillon-Lefèvre syndrome: detection of recurrent mutations in Hungarian patients, a review of published variants and database update. *Mol Genet Genomic Med*. (2014) 2, 217–228.
40. Csoma Z., Mari J., Franczia P. és mtsai.: Epidermolyticus ichtyosis. *Bőrgyógy Vener Szle*. (2016) 92, 288–291.
41. Farkas K., Paschali E., Papp F. és mtsai.: A novel seven-base deletion of the CTSC gene identified in a Hungarian family with Papillon-Lefèvre syndrome. *Arch Dermatol Res*. (2013) 305, 453–455.
42. Papp Z.: *Klinikai Genetika*. Budapest: Golden Book Kiadó; (1995).
43. Nagy N., Farkas K., Kemény L. és mtsai.: Phenotype-genotype correlations for clinical variants caused by CYLD mutations. *Eur J Med Genet*. (2015) 58, 271–278.
- Érkezett: 2019. 03. 14.
Közlésre elfogadva: 2019. 03. 18.

BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Nyílt hozzáférés | Internet: www.derma.hu

Iroda vezetője: Beja Katalin

E-mail: huderm@bor.sote.hu | Tel.: 267-4685

BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Address of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu | Open access

Leader of the office: Katalin Beja

E-mail: huderm@bor.sote.hu | Phone: 267-4685